

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionslösung für pferde, rinder, hunde und katzen	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Bélgica	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution injectable pour chevaux, bovins, chiens et chats	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
República Checa	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injekční roztok pro koně, skot, psy a kočky	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Dinamarca	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionsvæske opløsning til heste, kvæg, hunde og katte	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea

Estado-membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Estónia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Alemanha	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionslösung für pferde, rinder, hunde und katzen	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Finlândia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektioneste, liuos hevosille, naudoille, koiralle ja kissoille	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
França	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution injectable pour chevaux, bovins, chiens et chats	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea

Estado-membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, lovak, kutya, és macskák részére A.U.V.	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Irlanda	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution for injection for horses, cattle, dogs and cats	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Itália	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml soluzione iniettabile per cavalli, bovini, cani e gatti	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Letónia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea

Estado-membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Lituânia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Países Baixos	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml oplossing voor injectie voor paarden, runderen, honden en katten	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Noruega	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hester, storfe, hunder og katter	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Polónia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla koni, bydła, psów i kotów	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea

Estado-membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Portugal	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Eslováquia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injekčný roztok pre kone, hovädzí dobytok, psy a mačky	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Espanha	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solución inyectable para caballos, bovino, perros y gatos	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea
Suécia	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos Vet 100 mg/ml + 0.05 mg/ml injektionsvätska, lösning för hästar, nötkreatur, hundar och katter	Butafosfano/cia nocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea

Estado-membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido (Irlanda do Norte)	CP- Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Catophos 100 mg/ml + 0.05 mg/ml solution for injection for horses, cattle, dogs and cats	Butafosfano/cianocobalamina	100 mg/ml + 0.05 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, cães e gatos	Bovinos, equinos: via intravenosa Cães e gatos: via intravenosa, intramuscular e subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a concessão da autorização de introdução no mercado

Resumo geral da avaliação científica de Catophos 100 mg/ml +0,05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

Catophos 100 mg/ml +0,05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos e nomes associados (a seguir designado Catophos) contém 100 mg de butafosfano por ml e 0,05 mg de cianocobalamina (vitamina B12) por ml como substâncias ativas e 2 % de álcool benzílico como excipiente.

As indicações propostas para Catophos são: tratamento de suporte nos distúrbios metabólicos ou reprodutivos quando são necessários suplementos de fósforo e cianocobalamina; no caso de distúrbios metabólicos periparto, tetania e paresia (febre do leite), o medicamento deve ser administrado em adição ao magnésio e ao cálcio, respetivamente; pode também ser utilizado para suporte da função muscular na presença de deficiências de fósforo e/ou cianocobalamina.

Catophos pode ser administrado por via intravenosa em bovinos e cavalos e por via intravenosa, intramuscular e subcutânea em cães e gatos.

O requerente CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado através do procedimento descentralizado previsto no artigo 13.º, n.º 3, da Diretiva 2001/82/CE para o medicamento veterinário Catophos 100 mg/ml +0,05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos e nomes associados. Trata-se de um pedido híbrido de autorização de introdução no mercado, uma vez que houve uma alteração na indicação terapêutica e nas vias de administração em comparação com o medicamento veterinário de referência Catosal autorizado na Chéquia desde 1994. A formulação de Catosal contém 100 mg de butafosfano por ml e 0,05 mg de cianocobalamina por ml como substâncias ativas e 3 % de butanol como excipiente.

O pedido de autorização de introdução no mercado foi apresentado ao Estado-Membro de referência (EMR): a Chéquia e aos Estados-Membros interessados (EMI): Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido (Irlanda do Norte) e Suécia.

Durante o procedimento descentralizado (CZ/V/0172/001/DC), a Alemanha manifestou preocupações quanto à bioequivalência. Em particular, a Alemanha considerou que o requerente não tinha justificado adequadamente que a diferença nos excipientes (conservantes) e na sua concentração, bem como as diferenças nas propriedades físico-químicas (ou seja, pH, osmolalidade e viscosidade) das formulações de referência e teste não têm influência na taxa e/ou extensão da absorção das substâncias ativas. Por conseguinte, a Alemanha considerou que as condições para a dispensa de acordo com a secção 7.1.b) da norma orientadora do CVMP sobre a realização de estudos de bioequivalência para medicamentos veterinários (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹ relativamente à administração subcutânea e intramuscular em cães e gatos não foram cumpridas e que não era possível aceitar a dispensa reivindicada. Estas preocupações não foram resolvidas e foram remetidas, nos termos do artigo 33.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, para o grupo de coordenação para os procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado - medicamentos para uso veterinário (CMDv). Uma vez que não foi alcançado um acordo durante o procedimento de consulta do CMDv, em 25 de agosto de 2022, a questão foi remetida para o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) nos termos do artigo 33.º, n.º 4, da Diretiva 2001/82/CE.

¹ CVMP guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4) - [link](#)

Foi solicitado ao CVMP que considerasse as preocupações levantadas pela Alemanha e decidisse se deveria ser concedida uma autorização de introdução no mercado para o Catophos.

2. Avaliação dos dados apresentados

Neste procedimento de consulta, foi solicitado ao CVMP que considerasse se poderia ser aceite uma dispensa em conformidade com a secção 7.1.b) da norma orientadora do CVMP sobre a realização de estudos de bioequivalência para medicamentos veterinários (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹ para o medicamento veterinário Catophos 100 mg/ml +0,05 mg/ml solução injetável e nomes associados no que respeita às vias de administração intramuscular e subcutânea nas espécies-alvo cães e gatos.

A formulação do medicamento de referência Catosal contém 100 mg de butafosfano por ml e 0,05 mg de cianocobalamina (vitamina B12) por ml como substâncias ativas e 3 % de butanol como excipiente. Catophos é uma solução aquosa injetável que contém as mesmas substâncias ativas que o medicamento de referência e na mesma concentração, mas substitui 3 % de butanol por 2 % de álcool benzílico como excipiente.

De acordo com a secção 7.1.b) da norma orientadora do CVMP supramencionada, não são geralmente necessários estudos para comparar a taxa e o grau de absorção entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo para medicamentos veterinários destinados a administração intramuscular, subcutânea ou tópica de ação sistémica, quando os medicamentos são do mesmo tipo de solução, contêm a mesma concentração da substância ativa e excipientes comparáveis em quantidades semelhantes, se for possível justificar adequadamente que qualquer diferença no(s) excipiente(s) e/ou na sua concentração não tem influência na taxa e/ou extensão de absorção da substância ativa.

Não foram disponibilizados ao Comité dados experimentais *in vivo* para demonstrar que a biodisponibilidade das substâncias ativas butafosfano e cianocobalamina não é influenciada pelas alterações dos conservantes. No entanto, foram fornecidas informações pormenorizadas sobre as propriedades químicas de cada excipiente e sobre as propriedades físico-químicas das formulações de referência e teste. Além disso, a literatura publicada também foi fornecida pelo requerente.

Embora tenham sido observadas ligeiras diferenças nas propriedades físico-químicas (ou seja, viscosidade, osmolalidade e valor do pH) entre Catophos e Catosal, estas não foram consideradas significativas e o seu impacto na taxa e extensão da absorção do butafosfano e da cianocobalamina a partir do local da injeção subcutânea e intramuscular foi considerado relativamente pequeno e não clinicamente relevante em termos de bioequivalência.

Tendo em consideração uma biodisponibilidade global elevada das substâncias ativas e uma absorção rápida a partir do local da injeção, para além das indicações reivindicadas e uma grande margem de segurança das substâncias ativas butafosfano e cianocobalamina, o CVMP considerou que as diferenças relativamente pequenas observadas não têm qualquer impacto na segurança e eficácia do medicamento veterinário.

O CVMP considerou que a isenção do requisito de estudos de bioequivalência para administração intramuscular e subcutânea em cães e gatos, em conformidade com a secção 7.1.b) da norma orientadora do CVMP supramencionada, foi adequadamente justificada com base nos dados e explicações fornecidos relativamente às características físico-químicas dos componentes individuais e à formulação final.

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

O requerente CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado através do procedimento descentralizado previsto no artigo 13.º, n.º 3, da Diretiva 2001/82/CE (ou seja, um pedido híbrido) para o medicamento veterinário Catophos 100 mg/ml +0,05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos e nomes associados. Catophos é uma solução injetável aquosa que contém 100 mg de butafosfano por ml e 0,05 mg de cianocobalamina (vitamina B12) por ml como substâncias ativas e 2 % de álcool benzílico como excipiente. Difere do medicamento de referência Catosal, que contém 3 % de butanol como excipiente.

O requerente para Catophos reivindicou dispensa de estudos de bioequivalência para as vias de administração intramuscular e subcutânea com base na secção 7.1.b) da norma orientadora do CVMP sobre a realização de estudos de bioequivalência para medicamentos veterinários (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹.

Durante este procedimento de consulta, o CVMP discutiu se uma dispensa de acordo com a secção supramencionada da norma orientadora do CVMP poderia ser aceite para Catophos para as vias de administração intramuscular e subcutânea em cães e gatos.

Avaliação dos benefícios

A eficácia de Catophos não foi avaliada no quadro desta consulta. Enquanto pedido híbrido, os benefícios de Catophos são extrapolados dos benefícios do medicamento de referência Catosal, uma vez que a dispensa e, consequentemente, a bioequivalência, foi aceite pelo CVMP. As indicações propostas para Catophos são: tratamento de suporte nos distúrbios metabólicos ou reprodutivos quando são necessários suplementos de fósforo e cianocobalamina; no caso de distúrbios metabólicos periparto, tetania e paresia (febre do leite), o medicamento deve ser administrado em adição ao magnésio e ao cálcio, respetivamente; para suporte da função muscular na presença de deficiências de fósforo e/ou cianocobalamina.

Avaliação dos riscos

A segurança de Catophos não foi avaliada no quadro desta consulta. Enquanto pedido híbrido, os riscos de Catophos são extrapolados dos riscos do medicamento de referência Catosal, uma vez que a dispensa e, consequentemente, a bioequivalência, foi aceite pelo CVMP.

No que diz respeito à qualidade, o Comité reconheceu que não estavam disponíveis dados experimentais *in vivo* para demonstrar o efeito do excipiente álcool benzílico na taxa ou extensão da absorção das substâncias ativas butafosfano ou cianocobalamina. Contudo, foram fornecidas as propriedades físico-químicas das formulações de teste e de referência. Com base nos dados disponíveis, espera-se que o impacto da alteração do sistema conservante na biodisponibilidade das substâncias ativas seja relativamente pequeno, tendo em conta a elevada biodisponibilidade das substâncias ativas e uma absorção rápida a partir do local da injeção, para além das indicações reivindicadas e de uma grande margem de segurança das substâncias ativas butafosfano e cianocobalamina.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

Dado que a dispensa e, consequentemente, a bioequivalência, podem ser aceites pelo CVMP, não foram propostas medidas adicionais de gestão ou mitigação de riscos em comparação com as já existentes para o medicamento de referência para Catophos em consequência desta consulta.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Os dados apresentados pelo requerente confirmaram que, quando o medicamento veterinário é utilizado em conformidade com o resumo das características do medicamento, o perfil benefício-risco das vias de administração intramuscular ou subcutânea nas espécies-alvo cães e gatos é favorável.

De forma geral, o Comité concluiu que as preocupações manifestadas pela Alemanha não devem impedir a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento veterinário Catophos. O requerente apresentou uma justificação satisfatória de que o impacto da alteração do excipiente na biodisponibilidade das substâncias ativas é relativamente pequeno e não clinicamente relevante em termos de bioequivalência. Além disso, esta alteração não tem impacto na eficácia e segurança deste medicamento veterinário em comparação com o medicamento de referência.

Fundamentos para a concessão da autorização de introdução no mercado

Considerando que:

- Com base nos dados disponíveis, o Comité concluiu que, apesar da diferença na formulação entre Catophos e o medicamento de referência, os efeitos na biodisponibilidade das substâncias ativas butafosfano e cianocobalamina após administração intramuscular e subcutânea nas espécies-alvo cães e gatos seriam relativamente pequenos e não clinicamente relevantes em termos de bioequivalência;
- Consequentemente, o Comité considerou que a isenção do requisito de estudos de bioequivalência para as vias de administração intramuscular e subcutânea em cães e gatos, de acordo com a secção 7.1.b) da norma orientadora do CVMP sobre a realização de estudos de bioequivalência para medicamentos veterinários (EMA/CVMP/016/2000-Rev.4)¹ foi adequadamente justificada com base nos dados e explicações fornecidos relativamente às características físico-químicas dos componentes individuais e da formulação final;
- O Comité concluiu que a bioequivalência de Catophos e do medicamento veterinário de referência Catosal é considerada demonstrada.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão da autorização de introdução no mercado para o Catophos 100 mg/ml + 0,05 mg/ml solução injetável para cavalos, bovinos, cães e gatos e nomes associados (ver Anexo I). O resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo mantêm-se de acordo com a versão final obtida durante o procedimento do grupo de coordenação, conforme mencionado no Anexo III.

Anexo III

O resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de coordenação.